



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 31/55, 9/50</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 97/23219</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 3 juillet 1997 (03.07.97)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR96/02040 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 23 décembre 1996 (23.12.96) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 95/15361 22 décembre 1995 (22.12.95) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> LABO- RATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM [FR/FR]; 21, rue Saint-Mathieu, F-78550 Houdan (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> DEBREGEAS, Patrice [FR/FR]; 30, rue des Saints-Pères, F-75007 Paris (FR). LEDUC, Gérard [FR/FR]; La Grange, Labrosse, F-45330 Malesherbes (FR). OURY, Pascal [FR/FR]; 47, boule- vard Saint-Germain, F-75005 Paris (FR). SUPLIE, Pascal [FR/FR]; 11, rue du 8-Mai-1945, F-27400 Montaure (FR). <b>(74) Mandataires:</b> MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regim- beau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des</i> <i>revendications, sera republiée si de telles modifications sont</i> <i>reçues.</i>
<b>(54) Title:</b> SUSTAINED-RELEASE MICROGRANULES CONTAINING DILTIAZEM AS THE ACTIVE PRINCIPLE <b>(54) Titre:</b> MICROGRANULES A LIBERATION PROLONGEE CONTENANT DU DILTIAZEM COMME PRINCIPE ACTIF <b>(57) Abstract</b> <p>Novel forms of sustained-release microgranules (LP) containing diltiazem are disclosed. The microgranules consist of a neutral granular carrier coated with an active layer including diltiazem or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the active principle, a surfactant and a binder, and an outer layer providing sustained release of the active principle (layer LP).</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>L'invention concerne de nouvelles formes de microgranules à libération prolongée (LP) contenant du diltiazem. Les microgranules sont constitués par un support granulaire neutre, enrobé par une couche active comprenant du diltiazem, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier en tant que principe actif, un agent tensio-actif et un agent liant, et une couche externe assurant la libération prolongée du principe actif (couche LP).</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Denemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

**MICROGRANULES A LIBERATION PROLONGEE  
CONTENANT DU DILTIAZEM COMME PRINCIPE ACTIF**

La présente invention concerne de nouvelles formes de microgranules à libération prolongée (LP) contenant du diltiazem comme principe actif.

Le diltiazem est un dérivé de benzothiazépine antagoniste du calcium, utile pour le traitement de l'hypertension artérielle. Il peut être administré sous différentes formes, comprimés, solutions injectables ou gélules contenant des granules à libération prolongée. Ces dernières présentent l'avantage de permettre l'administration en une seule prise de la dose nécessaire à une journée de traitement.

Différentes formes de microgranules LP de diltiazem ont été décrites dans l'état de la technique, la plus intéressante étant celle décrite dans la demande de brevet EP-A-0 149 920, comprenant un noyau associant le diltiazem à un acide organique hydrosoluble, en particulier l'acide fumarique. En effet, le diltiazem, ou ses sels pharmaceutiquement acceptables sont peu solubles à pH neutre ou basique, et la présence d'un acide organique hydrosoluble s'est révélée particulièrement importante, permettant de créer un micro-environnement acide tamponné, favorisant à la fois la dilution et l'absorption du diltiazem dans des zones du tube digestif où le pH est trop élevé. Il a été néanmoins observé que pour ces formes LP, la solubilisation et l'absorption du diltiazem étaient dépendantes de l'absorption de nourriture, différentes lorsque la prise des microgranules est effectuée à jeun, ou pendant les repas.

Des microgranules LP sans acide organique ont été décrits dans la demande de brevet EP-A-0 613 370. Le noyau des microgranules est ici constitué par un grain neutre enrobé d'une succession de couches d'une part d'un polymère hydrosoluble et d'autre part de diltiazem.

Pour ces différentes formes, la libération prolongée du principe actif est assurée par une ou plusieurs couches d'enrobage du noyau des microgranules, associant généralement deux types de matériau polymère filmogène, l'un étant insoluble dans l'eau, le second étant hydrosoluble.

La présente invention concerne une nouvelle forme de microgranules LP contenant du diltiazem, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, sans acide organique hydrosoluble, permettant d'obtenir une solubilisation et une absorption du principe actif au moins

équivalente à celle obtenue en présence d'un acide. En outre, la présente invention concerne une nouvelle forme simple de microgranules LP contenant du diltiazem, de préparation aisée.

5 Les microgranules selon l'invention comprennent un support granulaire neutre, enrobé par une couche active comprenant du diltiazem, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, un agent tensio-actif et un agent liant, et une couche assurant la libération prolongée du principe actif (ci-après couche LP).

10 Plus particulièrement, les microgranules conformes à la présente invention peuvent être de plusieurs catégories.

La première catégorie est représentée par des microgranules dont la couche LP assure une libération prolongée lente du principe actif.

La deuxième catégorie est représentée par des microgranules dont la couche LP assure une libération prolongée rapide du principe actif.

15 La différence entre ces deux catégories de microgranules monocouche réside essentiellement dans l'épaisseur de l'agent d'enrobage contenu dans la couche LP. En effet, plus cette couche LP est épaisse, plus la diffusion du principe actif sera lente.

20 Le profil de dissolution de chacun de ces deux types de microgranules est déterminé in vitro en utilisant l'eau comme milieu de dissolution et donne les spécifications suivantes :

**Microgranules rapides :**

25

Heures	Dissolution	Dissolution préférée
2 H	0 - 45 %	≤ 30 %
6 H	≥ 50 %	≥ 65 %

**Microgranules lents :**

30

Heures	Dissolution	Dissolution préférée
12 h	0 - 60 %	≤ 30 %
20 H	≥ 50 %	≥ 45 %

35

**Mélange :**

Heures	Dissolution	Dissolution préférée
1 H	≤ 15 %	≤ 15 %
6 H	≤ 55 %	25 - 55 %
10 H	30 - 70 %	30 - 60 %
16 H	30 - 85 %	55 - 85 %
22 H	-	≥ 80 %

10 La présente invention concerne également une troisième catégorie de microgranules résultant de l'enrobage de la couche LP assurant la libération prolongée lente du principe actif, c'est-à-dire de la couche LP des microgranules de la première catégorie ci-dessus, d'une autre couche active comprenant :

- 15 . du diltiazem ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier en tant que principe actif,  
.  
.  
.  
un agent tensio-actif, et  
un agent liant,  
elle-même enrobée d'une couche externe assurant une libération prolongée  
20 rapide du principe actif contenu dans cette couche active.

En d'autres termes, ces microgranules dits "double couche" sont constitués, du centre vers la périphérie, d'un support granulaire neutre, d'une première couche active, d'une couche LP assurant la libération prolongée lente du principe actif contenu dans la première  
25 couche active, d'une seconde couche active et d'une couche LP assurant la libération prolongée rapide du principe actif contenu dans la seconde couche active.

Il est entendu que pour les microgranules dits "double-couche", seules les spécifications décrites ci-dessus et correspondant aux  
30 microgranules lents et mélanges, peuvent être appliquées.

Avantageusement, une couche dite d'enrobage protecteur ou intercalaire est appliquée sur le microgranule entre la couche LP assurant la libération prolongée lente du principe actif et la seconde couche de principe actif.

5 Il a en effet été constaté que lors de l'application de la seconde couche de diltiazem, et/ou lors de la dissolution des microgranules, il s'établit des interactions entre le diltiazem et la couche LP située entre les deux couches actives, ceci entraînant la modification de la libération  
10 prolongée du diltiazem contenu dans la première couche active. Cette couche intercalaire joue en quelque sorte le rôle d'un isolant entre les deux couches concernées, les protégeant l'une de l'autre. Un autre moyen d'obtenir le même résultat consisterait à utiliser pour la couche LP en question un agent d'enrobage n'interagissant pas avec le diltiazem.

Le support granulaire neutre est constitué par tout support  
15 granulaire neutre pharmaceutiquement acceptable, d'un diamètre moyen compris entre 0,4 et 0,9 mm, de préférence 0,4 et 0,6 mm. Il s'agit de préférence de grains constitués de saccharose et d'amidon dans un rapport pondéral voisin de 75/25, tels que ceux décrits sous la dénomination de "Sugar Spheres" (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2de Ed., The  
20 Pharmaceutical Press, London, 1994).

Parmi les sels pharmaceutiquement acceptables du diltiazem, on trouve de préférence le chlorhydrate.

L'agent tensio-actif peut être un tensio-actif anionique, non-  
ionique, cationique ou amphotère. D'une manière préférentielle, il s'agit  
25 d'un tensio-actif anionique. Parmi les tensio-actifs anioniques, on trouve les alkylsulfates de métal alcalin en C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>, de préférence le laurylsulfate de sodium, les alkylsulfonates de métal alcalin en C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>, ou encore les alkyl-benzènesulfonates de métal alcalin en C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>. Par métal alcalin on entend de préférence le sodium ou le potassium.

30 L'agent liant est constitué par tout agent liant pharmaceutiquement acceptable, utile pour l'enrobage des supports granulaires neutres, en particulier des polymères pharmaceutiquement acceptables tels que les polyvinylpyrrolidones décrites sous le nom de povidone (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2de Ed., The Pharmaceutical Press, London,  
35 1994), ou les hydroxypropyl méthyl celluloses (HPMC), les polyéthylèneglycols (PEG), etc.

La couche active comprenant le diltiazem peut également comprendre d'autres additifs usuels, tels qu'un agent plastifiant.

D'une manière générale, le rapport pondéral principe actif / support granulaire neutre est voisin de 4/1. Par principe actif, on entend le diltiazem ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ce dernier.

D'une manière avantageuse, le rapport pondéral principe actif / agent tensio-actif est compris entre 99/1 et 95/5, de préférence d'environ 98/2.

Le rapport pondéral principe actif / agent liant est pour sa part compris entre 99/1 et 90/10, de préférence voisin de 97/3.

De préférence, les microgranules monocouche selon l'invention comprennent pour le support et la couche active les éléments suivants, les pourcentages étant donnés en poids pour un total de 100 :

	- support granulaire neutre	20 - 25 %
15	- principe actif	70 - 75 %
	- agent tensio-actif	0,5 - 5 %
	- agent liant	0,5 - 10 %
	- agent plastifiant	0 - 5 %.

De préférence, les microgranules double couche selon l'invention comprennent pour le support et les couches actives les éléments suivants, les pourcentages étant donnés en poids pour un total de 100 :

	- support granulaire neutre	10 - 20 %
	- principe actif	75 - 85 %
	- agent tensio-actif	0,5 - 5 %
25	- agent liant	0,5 - 10 %
	- agent plastifiant	0,5 - 5 %.

Chaque couche LP est constituée par un agent d'enrobage assurant la libération prolongée, éventuellement associé à un ou plusieurs additifs usuels, en particulier un adjuvant de biodisponibilité et/ou un agent plastifiant et/ou un agent lubrifiant.

De préférence, l'agent d'enrobage assurant la libération prolongée est un polymère filmogène insoluble dans l'eau, tel que les polyméthacrylates (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2de Ed., The Pharmaceutical Press, London, 1994), en particulier les poly(éthyl acrylate, méthyl méthacrylate, chlorure de triméthylammonioéthyl méthacrylate), commercialisés sous la marque Eudragit® RS.

L'adjuvant de biodisponibilité est de préférence un ester d'acide gras et de polyoxuéthylène, en particulier ceux décrits sous le nom de polysorbate (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2de Ed., The Pharmaceutical Press, London, 1994), en particulier commercialisés sous la  
5 marque Montanox®.

L'agent lubrifiant est constitué par un lubrifiant usuel pharmaceutiquement acceptable, employé dans la préparation de microgranules, en particulier du talc.

L'agent plastifiant est un agent plastifiant usuel pharmaceutiquement acceptable employé pour la préparation de microgranules, en  
10 particulier les esters des acides citrique, phtalique et sébacique, en particulier les esters aliphatiques tels que le citrate de triéthyle, le sébacate de dibutyle ou le phtalate de diéthyle, et leurs mélanges.

D'une manière préférentielle, on emploie pour chaque couche  
15 active un ester de l'acide phtalique, et pour chaque couche LP un mélange des esters des acides citrique et sébacique.

La couche d'enrobage protecteur ou intercalaire, quand elle existe, est constituée par un polymère type méthacrylique, un plastifiant, un lubrifiant et éventuellement un adjuvant de biodisponibilité.

D'une manière avantageuse, les microgranules monocouche selon  
20 l'invention ont la composition finale suivante, les pourcentages étant exprimés en poids pour un total de 100 % :

	- support granulaire neutre	10 - 20 %
	• couche active :	
25	- principe actif	45 - 65 %
	- agent liant	0,5 - 2 %
	- agent tensio-actif	0,5 - 1 %
	- agent plastifiant	0,5 - 1 %
	• couche LP :	
30	- agent d'enrobage	10 - 30 %
	- adjuvant de biodisponibilité	0,05 - 0,15 %
	- agent plastifiant	2 - 10 %
	- agent lubrifiant	2 - 10 %.

D'une manière avantageuse, les microgranules double couche selon l'invention ont la composition finale suivante, les pourcentages étant exprimés en poids sec pour un total de 100 % :

- |    |                                |               |
|----|--------------------------------|---------------|
|    | - support granulaire neutre    | 10 - 20 %     |
| 5  | • couches actives :            |               |
|    | - principe actif               | 45 - 60 %     |
|    | - agent liant                  | 0,5 - 2 %     |
|    | - agent tensio-actif           | 0,5 - 1 %     |
|    | - agent plastifiant            | 0,5 - 1 %     |
| 10 | • couches LP :                 |               |
|    | - agent d'enrobage             | 10 - 30 %     |
|    | - adjuvant de biodisponibilité | 0,05 - 0,15 % |
|    | - agent plastifiant            | 2 - 10 %      |
|    | - agent lubrifiant             | 2 - 10 %      |

15 La teneur en principe actif de chaque couche active peut être identique ou différente selon la vitesse et la quantité de principe actif que l'on souhaite libérer au cours du temps. Les adaptations nécessaires en fonction du but à atteindre sont à la portée de tout homme du métier.

20 Les microgranules selon l'invention sont préparés selon les techniques usuelles par montage du principe actif sur le support granulaire neutre, puis enrobage par la couche LP, l'opération étant renouvelée pour les microgranules double couche. .

25 Le montage du principe actif est effectué par pulvérisation discontinue d'une solution hydroalcoolique contenant l'agent liant, l'agent tensio-actif, et éventuellement l'agent plastifiant, en alternance avec des séquences de poudrage du principe actif et des séquences de repos.

Les microgranules de diltiazem ainsi obtenus sont ensuite tamisés et séchés.

30 L'enrobage par chaque couche LP est ensuite effectué par pulvérisation d'une suspension aqueuse contenant l'agent d'enrobage et les additifs usuels. Les microgranules LP ainsi obtenus sont ensuite tamisés et séchés.

Cette opération d'enrobage par chaque couche LP est répétée le nombre de fois nécessaire à l'obtention de la cinétique de libération désirée.

35

D'autres caractéristiques des microgranules selon l'invention apparaîtront à la lecture des exemples ci-après dans lesquels on utilise des turbines en rotation à titre préférentiel, tout autre appareil d'enrobage, en particulier à lit fluidisé du type GLATT ou NIRO, pouvant également être  
5 utilisé avec les transpositions usuelles que l'homme du métier connaît.

### **Exemple 1 : Préparation de microgranules**

#### **1.1 Préparation de la solution de montage**

On pèse les excipients de montage dans les proportions suivantes :

10

PVP K 17* (povidone)	50 % du VS total
Lauryl sulfate de sodium	25 % du VS total
Phtalate de diéthyl	25 % du VS total
Eau purifiée	50 % du S total
15 Alcool éthylique à 95 %	50 % du S total

\* commercialisé par la société BASF

Dans un premier mélangeur inox, on verse l'alcool éthylique à 95 % puis on incorpore par petites quantités le PVP K 17 sous  
20 agitation. On maintient l'agitation jusqu'à l'homogénéité de la solution. On obtient une solution alcoolique à 15 % de PVP K 17.

Dans un second mélangeur inox, on verse l'eau purifiée puis on incorpore par petites quantités sous agitation le lauryl sulfate de sodium. On maintient l'agitation jusqu'à l'homogénéité de la solution. On obtient une  
25 solution aqueuse à 7,5 % de lauryl sulfate de sodium.

On mélange ensuite les deux solutions ci-dessus et on ajoute sous agitation le phtalate de diéthyle.

#### **1.2 Montage du diltiazem**

On place les grains support (Sugar Spheres) dans une  
30 turbine à dragéification en rotation. On effectue le montage du principe actif (chlorhydrate) sur les grains support par pulvérisation discontinue de la suspension de montage obtenue ci-dessus, en alternance avec des séquences de poudrage du principe actif et des séquences de repos. L'opération de poudrage est répétée jusqu'à obtention de la teneur en  
35 principe actif désirée. On tamise les microgranules obtenus, puis on les sèche.

On obtient des microgranules à libération immédiate de composition suivante, les pourcentages étant donnés en poids :

	diltiazem	73,05 %
	grains support	22,55 %
5	PVP K 17	2,20 %
	lauryl sulfate de sodium	1,10 %
	phtalate de diéthyl	1,10 %

pour une teneur en diltiazem (chlorhydrate) de 735,75 mg/g de microgranules.

### 10 1.3 Préparation de la solution d'enrobage

On pèse les excipients d'enrobage suivants dans les proportions indiquées :

	Eudragit RS 30 D*	VS* = 30,0 % de la masse d'Eudragit pesée
	sébaçate de dibutyl	VS = 4,0 % du VS d'Eudragit
15	Montanox 80 DF**	VS = 0,4 % du VS d'Eudragit
	Talc	VS = 20,0 % du VS d'Eudragit
	citrate de triéthyl	VS = 16,0 % du VS d'Eudragit
	eau purifiée	S° = 50,0 % de la masse d'Eudragit pesée

\* commercialisé par la société Rhöm Pharma

20 VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants)

\*\* distribué par la société Seppic

S° = solvant dans lequel les excipients sont dissous ou dilués.

25 Dans un bécher inox, on verse l'eau purifiée, puis on incorpore par petites quantités sous agitation le Montanox 80 DF, le citrate de triéthyl puis le sébaçate de dibutyl. On maintient l'agitation jusqu'à homogénéité de la solution, puis on incorpore le talc par petites quantités sous agitation. Enfin, on ajoute l'Eudragit RS 30 D en maintenant l'agitation jusqu'à homogénéité de la suspension, puis pendant toute la durée de la phase d'enrobage.

### 30 1.4 Enrobage des microgranules

On place les microgranules obtenus précédemment dans une turbine à dragéification en rotation, puis on effectue l'enrobage des microgranules par pulvérisation continue de la suspension obtenue ci-dessus. On tamise la masse de microgranules enrobés obtenue, puis on les 35 sèche en turbine en rotation à température ambiante, ou par soufflage d'air froid si la température ambiante est supérieure à 24°C.

On répète cette suite d'opérations le nombre de fois nécessaire à l'obtention de la cinétique désirée.

On lubrifie enfin les microgranules LP obtenus par l'ajout de talc lors de la phase de mélange.

### Exemple 2

- 5 Par la mise en oeuvre du procédé décrit dans l'exemple 1, en faisant varier la quantité d'Eudragit RS 30 D et d'excipients, on obtient les microgranules de compositions décrites dans le Tableau I ci-après.

Tableau I

10

%	1	2	3	4	5	6	7	8	9
PA	55,56	62,17	51,92	55,81	61,49	45,1	50,37	50,50	54,12
N 30	17,08	19,19	16,03	17,23	18,98	13,92	15,55	15,59	16,71
PVP	1,86	1,87	1,56	1,98	1,85	1,36	1,52	1,52	1,63
15 LAS	0,93	0,94	0,78	0,84	0,93	0,68	0,76	0,76	0,81
DP	0,93	0,94	0,78	0,84	0,93	0,68	0,76	0,76	0,81
E RS	16,83	10,59	20,60	16,45	11,27	27,19	21,72	21,98	18,10
DS	2,73	0,42	0,83	0,66	0,44	1,12	0,88	0,88	0,72
M 80	0,07	0,05	0,08	0,07	0,05	0,11	0,09	0,09	0,08
20 Talc	2,85	2,13	4,12	3,79	2,25	5,47	4,86	4,39	4,11
TC	1,15	1,71	3,31	2,64	1,81	4,37	3,49	3,53	2,91
Total	100 %								
mg/g	555,63	599,55	504,51	516,05	602,03	452,62	497,29	482,36	536,31

- 25 Les pourcentages sont donnés en poids sec de microgranules, avec les abréviations suivantes :

PA = principe actif - chlorhydrate de diltiazem ;

N 30 = Neutres 30 ;

PVP = PVP K 17 ;

- 30 LAS = lauryl sulfate de sodium ;

DP = phtalate de diéthyl ;

E RS = Eudragit RS 30 D ;

DS = sébaçate de dibutyl ;

M 80 = Montanox 80 DF ;

- 35 TC = citrate de triéthyl ;

mg/g = teneur en diltiazem en mg par g de microgranules LP.

Les microgranules 4 sont constitués par un mélange des microgranules 2 et 3, lubrifiés avec 0,5 % de talc (% = poids de talc / poids des microgranules à lubrifier).

Les microgranules 5 sont obtenus par un second enrobage de 400 g des microgranules 2 avec la suspension de l'exemple 1.1.

Les microgranules 6 sont obtenus par un second enrobage de 500 g des microgranules 2 avec la suspension de l'exemple 1.1.

Les microgranules 7 sont constitués par un mélange des microgranules 5 et 6, lubrifiés avec 0,5 % de talc.

Les microgranules 8 sont obtenus par un second enrobage de 400 g des microgranules 2 avec la suspension de l'exemple 1.1.

Les microgranules 9 sont constitués par un mélange des microgranules 5 et 8, lubrifiés avec 0,5 % de talc.

### Exemple 3 : Cinétiques de dissolution

Les microgranules ci-dessus sont soumis à une étude cinétique de dissolution dans l'eau sur 24 heures. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau II ci-après, exprimés en pourcentage de principe actif en solution par rapport au total de principe actif.

**Tableau II**

t (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	2,2	12,7	0,8	4,9	3,1	1,2	2,1	1,1	1,7
4	29,6	82,9	1,1	36,4	37,0	1,4	19,9	1,7	20,2
6	-	94,1	1,4	41,1	85,7	1,9	38,0	1,8	36,5
8	-	97,2	1,9	42,2	90,8	2,3	39,9	2,1	38,2
10	-	98,8	3,8	43,6	92,8	2,6	40,9	2,5	39,0
12	50,6	100	30,9	56,2	94,1	3,0	41,5	3,2	39,7
14	63,3	-	74,8	82,8	94,9	3,4	42,0	18,7	45,5
16	-	-	88,9	92,0	95,4	4,4	43,6	63,7	68,3
18	94,4	-	93,7	95,0	95,7	12,5	50,7	84,6	83,4
20	-	-	96,5	96,7	96,0	55,7	65,9	91,0	88,1

22	-	-	-	97,7	96,1	85,2	80,7	94,4	90,3
24	98,0	-	-	98,7	-	-	92,3	-	91,5

#### **Exemple 4 : Bioéquivalence avec le Cardizem® CD**

5 La bioéquivalence de gélules dosées à 300 mg de diltiazem contenant les microgranules de composition 9 (Diltiazem CD) a été comparée in vivo au Cardizem® CD 300 mg commercialisé par la société Marion Merrell Dow Inc. aux Etats-Unis.

10 Les études ont été menées sur trois groupes de 12 patients, par mesure de la concentration plasmatique en principe actif.

Pour le premier groupe, le Cardizem® CD a été administré à jeun (référence).

Pour le second groupe, le Diltiazem CD a été administré à jeun ("test-fast").

15 Pour le troisième groupe, le Diltiazem CD a été administré avec administration concomitante d'un repas standardisé, le "breakfast" américain ("test-fed").

Les courbes des concentrations plasmatiques moyennes sont reportées sur la figure 1 en annexe.

20 Cette étude conclut sans équivoque à la bioéquivalence du Diltiazem CD selon l'invention avec le Cardizem® CD, indépendamment de la prise concomitante de nourriture.

#### **Exemple 5 : Préparation de microgranules double couche**

25 5.1 - Microgranules double couche sans solution de prémontage (lot YED 006x1383.1)

A) Montage de la première couche de Diltiazem, réalisation du lot YED 006.

a) Préparation de la solution de montage

- Proportions des excipients mis en oeuvre :

5	PVP K 17	50 % du VS* total
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	25 % du VS total
	DIETHYL PHTHALATE	25 % du VS total
	EAU PURIFIEE	50 % du S° total
	ALCOOL ETHYLIQUE 95 %	50 % du S total

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

S° = solvants dans lesquels les excipients sont dissous ou dilués.

- 10
  - La solution est préparée dans un récipient inox,
  - L'ALCOOL ETHYLIQUE 95 % puis l'EAU PURIFIEE sont versés dans le récipient puis mis en agitation,
  - Le PVP K 17 puis le LAURYL SULFATE sont incorporés successivement et par petites quantités,
- 15
  - L'agitation est maintenue jusqu'à complète dissolution du PVP K 17 et du LAURYL SULFATE,
  - Le DIETHYL PHTHALATE est ensuite ajouté et, l'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité de la solution.
- 20
  - b) Montage du DILTIAZEM sur les grains supports neutres
    - Des grains support NEUTRES 30 sont placés dans une turbine à dragéification en rotation,
    - Le montage du principe actif est effectué sur les NEUTRES 30, par pulvérisation discontinue de la suspension décrite ci-dessus en
- 25
  - alternance avec des séquences de poudrage du DILTIAZEM, et des séquences de repos,
  - La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille allant de 0,85 à 1,18 mm,
  - Les microgranules sont ensuite séchés dans la turbine en rotation
- 30
  - \* à température ambiante et pendant 2H30 entre deux phases consécutives.
  - \* à 35°C et pendant 4 à 6H pour la dernière phase de montage de chaque journée. A l'issue du séchage, la turbine est laissée en rotation 4H sans apport de chaleur.
- 35
  - La masse obtenue est ensuite lubrifiée avec du TALC.

- c) Formule des microgranules après montage de la première couche de Diltiazem :

5	Composition du VS <sup>#</sup>	Quantité en %
	DILTIAZEM	74,17
	NEUTRES 30	21,26
	PVP K 17	2,16
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	1,08
10	DIETHYL PHTALATE	1,08
	TALC	0,24
	Teneur théorique	741,7 mg/g
	Teneur obtenue	735,9 mg/g

- 15 VS<sup>#</sup> = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

B) Enrobage interne du lot YED 006, réalisation du lot YED006x1383

a) Préparation de la suspension d'enrobage

- Proportions des excipients mis en oeuvre :

20

AQUACOAT ECD 30	VS <sup>#</sup> = 30,0 % de la masse d'AQUACOAT pesée
DIBUTYL SEBAÇATE	VS = 24,0 % du VS d'AQUACOAT

VS<sup>#</sup> = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

- 25
- La suspension est préparée dans un récipient inox dans lequel on introduit l'AQUACOAT ECD 30,
  - Le DIBUTYL SEBAÇATE est incorporé par petites quantités à AQUACOAT mis en agitation,
  - L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité de la suspension (environ
- 30 15 minutes).

b) Enrobage interne des microgranules de DILTIAZEM

- Les microgranules à enrober (issus du lot YED 006) sont placés dans une turbine à dragéification,
- 35
- L'enrobage des microgranules est effectué par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus,

- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille de 1,25 mm,
- Les microgranules sont ensuite séchés en turbine en rotation à une température de 40°C pendant 2H puis pendant 7H à température ambiante.

5

c) Formule du lot YED006x1383 après enrobage interne

	Composition du VS*	Quantité en %
	DILTIAZEM	56,61 %
10	NEUTRES 30	16,22 %
	PVP K 17	1,65 %
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	0,83 %
	DIETHYL PHTALATE	0,83 %
	AQUACOAT ECD 30	19,10 %
15	DIBUTYL SEBAÇATE	5,59 %
	TALC	0,18 %
	Teneur Théorique	566,1 mg/g

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

20

C) Montage de la seconde couche de DILTIAZEM sur le lot YED006x1383, réalisation du lot YED 006x1383.1

a) Préparation de la solution de montage

- Se reporter au paragraphe A)a).

25

b) Montage du DILTIAZEM

- Le montage du principe actif est effectué sur les microgranules issus de l'enrobage du lot YED006x1383, par pulvérisation discontinue de la suspension décrite ci-dessus en alternance avec des séquences de poudrage du DILTIAZEM, et des séquences de repos,
- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille de 1,50 mm,
- Les microgranules sont ensuite séchés dans la turbine en rotation à température ambiante et ce, pendant 8H.

35

c) Formule du lot YED006x1383.1 après montage de la seconde couche de DILTIAZEM

	Composition du VS*	Quantité en %
5	DILTIAZEM	67,14 %
	NEUTRES 30	11,54 %
	PVP 17	2,17 %
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	1,09 %
	DIETHYL PHTHALATE	1,09 %
10	AQUACOAT ECD 30	13,59 %
	DIBUTYL SEBAÇATE	3,26 %
	TALC	0,13 %
	Teneur Théorique	674,1 mg/g

15 VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

D) Enrobage externe du lot YED006x1383.1

a) Préparation de la suspension d'enrobage

- Proportions des excipients mis en oeuvre :

20

	EUDRAGIT RS 30 D	VS* = 30,0 % de la masse d'EUDRAGIT pesée
	DIBUTYL SEBACATE	VS = 4,0 % du VS d'EUDRAGIT
	POLYSORBATE 80	VS = 0,4 % du VS d'EUDRAGIT
	TRIETHYL CITRATE	VS = 16,0 % du VS d'EUDRAGIT
25	TALC	VS = 10,0 % du VS d'EUDRAGIT
	EAU PURIFIÉE	S° = 50,0 % de la masse d'EUDRAGIT pesée

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

S° = solvant dans lequel les excipients sont dissous ou dilués.

30

- La suspension est préparée dans un récipient inox dans lequel on introduit l'EAU PURIFIÉE,
- Le POLYSORBATE 80, le TRIETHYL CITRATE, et le DIBUTYL SEBAÇATE (USP) sont incorporés successivement et par petites quantités à l'EAU PURIFIÉE mise en agitation,

35

- L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité de la solution (environ 15 minutes),
- L'EUDRAGIT RS 30 D et le talc est ensuite ajouté,
- L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité du mélange (environ 15 minutes), puis durant tout l'enrobage.

b ) Enrobage externe des microgranules de DILTIAZEM

- Les microgranules à enrober sont placés dans une turbine à dragéification,
- L'enrobage des microgranules est effectué par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus,
- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille de 1,40 mm,
- Les microgranules sont ensuite séchés en turbine en rotation à une température de 40°C pendant 1H puis 8H à 30°C.

c) Formule du lot YED 006X1383.1 après enrobage externe

	Composition du VS*	Quantité en %
20	DILTIAZEM	58,99 %
	NEUTRES 30	10,14 %
	PVP K 17	1,91 %
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	0,95 %
	DIETHYL PHTALATE	0,95 %
25	EUDRAGIT RS 30 D	8,62 %
	AQUACOAT ECD 30	11,94 %
	DIBUTYL SEBAÇATE	3,22 %
	POLYSORBATE 80	0,04 %
	TALC	1,84 %
30	TRIETHYL CITRATE	1,40 %
	Teneur Théorique	589,9 mg/g

VS# = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

E) Résultats de dissolution après l'enrobage interne, le montage de la seconde couche de Diltiazem, et l'enrobage externe

	YED 006x1383	YED 006 x1383,1	YED 006x1383,1
5	Enrobage interne	Montage de la seconde couche de Diltiazem	Enrobage externe
	1h 1,38 %	38,87 %	0,68 %
	2h 9,45 %	42,38 %	1,82 %
	3h 20,33 %	51,98 %	8,49 %
	4h 28,82 %	58,82 %	28,41 %
10	5h 34,99 %	63,15 %	37,67 %
	6h 39,84 %	66,26 %	41,68 %
	7h 43,92 %	68,66 %	45,31 %
	8h 47,37 %	70,64 %	48,64 %
	9h 50,58 %	72,23 %	51,51 %
15	10h 53,27 %	73,75 %	54,00 %
	11h 55,77 %	74,92 %	56,12 %
	12h 57,96 %	76,21 %	58,23 %
	13h 59,96 %	77,27 %	59,89 %
	14h 61,94 %	78,18 %	61,63 %
20	15h 63,62 %	78,97 %	63,14 %
	16h 65,30 %	79,80 %	64,56 %
	17h 66,62 %	80,56 %	66,06 %
	18h 68,25 %	81,32 %	67,42 %
	19h 69,52 %	82,15 %	68,78 %
25	20h 70,79 %	82,88 %	70,21 %
	21h 71,95 %	83,36 %	71,57 %
	22h 73,12 %		72,85 %
	23h 74,13 %		74,02 %
	24h 75,10 %		75,19 %
30	Pourcentages de diltiazem dissous à chaque heure de prélèvement		

## F) Formules du lot YED 006 x 1383.1

- pourcentages donnés en poids pour un total de 100 (hors enrobage) :

		YED 006 x 1383.1
5	Montage	
	Principe actif	80.87 %
	Support Neutre	13.90 %
	Agent liant	2.61 %
	Tensio-actif	1.31 %
10	Plastifiant	1.31 %

- pourcentage en poids sec pour un total de 100 % (composition finale) :

		YED 006 x 1383.1
15	Support neutre	10.14 %
	Montage	
	Principe actif	58.99 %
	Agent liant	1.91 %
	Tensio-actif	0.95 %
20	Plastifiant	0.95 %
	Enrobage	
	Agent d'enrobage	20.56 %
	Adjuvant de biodisponibilité	0.04 %
	Plastifiant	4.62 %
25	Lubrifiant	1.84 %

5.2 - Microgranules double couche avec solution d'enrobage protecteur  
I - Lot YED 005Bx1350

A) Montage de la première couche de Diltiazem, réalisation du lot YED 005

a) Préparation de la solution de montage

5 • Se reporter au paragraphe 5.1 A) a).

b) Montage du DILTIAZEM sur les grains supports neutres

• Se reporter au paragraphe 5.1 A) b).

10 c) Formule du lot YED 005 après montage

Composition du VS*	Quantité en %
DILTIAZEM	74,65 %
NEUTRES 30	21,37 %
15 PVP K 17	1,99 %
LAURYL SULFATE DE SODIUM	1,00 %
DIETHYL PHTALATE	1,00 %
Teneur théorique	746,50 mg/g
20 Teneur obtenue	711,00 mg/g

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

B) Enrobage interne du lot YED 005, réalisation du lot YED 005B

a) Préparation de la suspension d'enrobage

25 • Proportions des excipients mis en oeuvre :

EUDRAGIT RS 30 D	VS* = 30,0 % de la masse d'EUDRAGIT pesée
DIBUTYL SEBACATE	VS = 4,0 % du VS d'EUDRAGIT
POLYSORBATE 80	VS = 0,4 % du VS d'EUDRAGIT
30 TALC	VS = 10,0 % du VS d'EUDRAGIT
TRIETHYL CITRATE	VS = 16,0 % du VS d'EUDRAGIT
EAU PURIFIEE	S° = 50,0 % de la masse d'EUDRAGIT pesée

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

35 S° = solvant dans lequel les excipients sont dissous ou dilués.

- La suspension est préparée dans un récipient inox dans lequel on introduit l'EAU PURIFIEE,
- Le POLYSORBATE 80, le TRIETHYL CITRATE, et le DIBUTYL SEBAÇATE (USP) sont incorporés successivement et par petites quantités à l'EAU PURIFIEE
- 5 mise en agitation,
- L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité de la solution (environ 15 minutes),
- L'EUDRAGIT RS 30 D est ensuite ajouté,
- Le TALC est incorporé par petites quantités à la suspension,
- 10 • L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité du mélange (environ 15 minutes), puis durant tout l'enrobage,
- Une quantité de TALC équivalente à celle mise en suspension sera préparée afin d'être poudrée sur la masse durant l'enrobage,
- 15 b) Enrobage interne des microgranules de DILTIAZEM
- Les microgranules à enrober (issus du lot YED 005) sont placés dans une turbine perforée,
- L'enrobage des microgranules est effectué à une température de 30°C par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus, en alternance
- 20 avec des séquences de poudrage de TALC (quantité identique à celle mise en suspension),
- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille allant de 1,18 à 1,25 mm,
- Les microgranules sont ensuite séchés en turbine en rotation à une
- 25 température de 30°C pendant 1H puis 40°C pendant 2H,
- La température est ramenée à 30°C avant de procéder à un second tamisage sur une grille d'ouverture de maille allant de 1,18 à 1,25 mm,
- Les microgranules sont ensuite replacés en turbine en rotation à une
- 30 température de 30°C et ce, pendant tout l'intervalle de temps entre la phase d'enrobage achevée et la suivante,
- Cette suite d'opération est reproduite jusqu'à obtention de la cinétique désirée,
- A l'issue de l'étape d'enrobage, les microgranules sont tamisés sur une grille d'ouverture de maille de 0,60 mm,
- 35 • Ils sont ensuite lubrifiés avec une quantité de TALC équivalente à 0,75 % de la masse enrobée obtenue.

## c) Formule du lot YED 005B après enrobage interne

	Composition du VS*	Quantité en %
	DILTIAZEM	53,20 %
5	NEUTRES 30	15,23 %
	PVP K 17	1,42 %
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	0,71 %
	DIETHYL PHTALATE	0,71 %
	EUDRAGIT RS 30 D	19,96 %
10	DIBUTYL SEBAÇATE	0,80 %
	POLYSORBATE 80	0,08 %
	TALC	4,70 %
	TRIETHYL CITRATE	3,19 %
	Teneur Théorique	532,0 mg/g
15	Teneur Trouvée	537,3 mg/g

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

## C) Prémontage du lot YED 005B, réalisation du lot YED 005Bx1350

## 20 a) Préparation de la suspension de prémontage

- Proportions des excipients mis en oeuvre :

	EUDRAGIT L 30 D	VS* = 30,0 % de la masse d'EUDRAGIT pesée
	TALC	VS = 10,0 % du VS d'EUDRAGIT
25	TRIETHYL CITRATE	VS = 10,0 % du VS d'EUDRAGIT
	EAU PURIFIÉE	S° = 50,0 % de la masse d'EUDRAGIT pesée

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

\* S = solvant dans lequel les excipients sont dissous ou dilués.

30

- La suspension est préparée dans un récipient inox dans lequel on introduit l'EAU PURIFIÉE,
- Le TRIETHYL CITRATE est incorporé par petites quantités à l'EAU PURIFIÉE mise en agitation,

35

- L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité de la solution (environ 15 minutes),
  - L'EUDRAGIT L 30 D est ensuite ajouté,
  - Le TALC est incorporé par petites quantités à la suspension,
- 5    • L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité du mélange (environ 15 minutes), puis durant tout le prémontage.

b) Prémontage des microgranules de DILTIAZEM

- Les microgranules à enrober (issus du lot YED 005B) sont placés dans une turbine à dragéification,
- 10    • Le prémontage des microgranules est effectué par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus,
- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille de 1,50 mm,
- 15    • Les microgranules sont ensuite séchés en turbine en rotation à une température de 40°C pendant 1H puis 7H à température ambiante.

c) Formule du lot YED 005Bx1350 après enrobage protecteur

20	Composition du VS*	Quantité en %
	DILTIAZEM	50,19 %
	NEUTRES 30	14,36 %
	PVP K 17	1,34 %
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	0,67 %
25	DIETHYL PHTALATE	0,67 %
	EUDRAGIT RS 30 D	18,83 %
	EUDRAGIT L 30 D	4,72 %
	DIBUTYL SEBAÇATE	0,75 %
	POLYSORBATE 80	0,08 %
30	TALC	4,91 %
	TRIETHYL CITRATE	3,19 %
	Teneur Théorique	501,9 mg/g
	Teneur Trouvée	521,0 mg/g

35    VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

D) Montage de la seconde couche de Diltiazem sur le lot YED 005Bx1350

a) Préparation de la solution de montage

- Se reporter au paragraphe 5.1 A) a)

5 b) Montage du DILTIAZEM

- Le montage du principe actif est effectué sur les microgranules issus du prémontage, par pulvérisation discontinue de la suspension décrite ci-dessus en alternance avec des séquences de poudrage du DILTIAZEM, et des séquences de repos,

- 10
- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille de 1,50 mm,
  - Les microgranules sont ensuite séchés dans la turbine en rotation à température ambiante et ce, pendant 8H.

15 c) Formule du lot YED 005x1350 après montage de la seconde couche de DILTIAZEM

	Composition du VS*	Quantité en %
	DILTIAZEM	61,40 %
20	NEUTRES 30	10,60 %
	PVP K 17	1,91 %
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	0,95 %
	DIETHYL PHTALATE	0,95 %
	EUDRAGIT RS 30 D	13,90 %
25	EUDRAGIT L 30 D	3,48 %
	DIBUTYL SEBAÇATE	0,56 %
	POLYSORBATE 80	0,06 %
	TALC	3,62 %
	TRIETHYL CITRATE	2,57 %
30	Teneur Théorique	614,0 mg/g

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

E) Enrobage externe du lot YED 005Bx1350

35 a) Préparation de la suspension d'enrobage

- Proportions des excipients mis en oeuvre :

5	EUDRAGIT RS 30 D	VS* = 30,0 % de la masse d'EUDRAGIT pesée
	DIBUTYL SEBACATE	VS = 4,0 % du VS d'EUDRAGIT
	POLYSORBATE 80	VS = 0,4 % du VS d'EUDRAGIT
	TRIETHYL CITRATE	VS = 16,0 % du VS d'EUDRAGIT
	TALC	VS = 10,0 % du VS d'EUDRAGIT
	EAU PURIFIEE	S° = 50,0 % de la masse d'EUDRAGIT pesée

10 VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

° S = solvant dans lequel les excipients sont dissous ou dilués.

- La suspension est préparée dans un récipient inox dans lequel on introduit l'EAU PURIFIEE,
- 15 • Le POLYSORBATE 80, le TRIETHYL CITRATE, et le DIBUTYL SEBACATE (USP) sont incorporés successivement et par petites quantités à l'EAU PURIFIEE mise en agitation,
- L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité de la solution (environ 15 minutes),
- 20 • L'EUDRAGIT RS 30 D est ensuite ajouté,
- L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité du mélange (environ 15 minutes), puis durant tout l'enrobage.

#### b) Enrobage externe des microgranules de DILTIAZEM

- 25 • Les microgranules à enrober sont placés dans une turbine à dragéification,
- L'enrobage des microgranules est effectué par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus,
- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture
- 30 de maille de 1,50 mm,
- Les microgranules sont ensuite séchés en turbine en rotation à une température de 40°C pendant 1 h, puis 7h à température ambiante.

## c) Formule du lot YED 005Bx1350 après enrobage externe

	Composition du VS*	Quantité en %
	DILTIAZEM	53,28 %
5	NEUTRES 30	9,20 %
	PVP K 17	1,65 %
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	0,83 %
	DIETHYL PHTALATE	0,83 %
	EUDRAGIT RS 30 D	21,48 %
10	EUDRAGIT L 30 D	3,02 %
	DIBUTYL SEBAÇATE	0,86 %
	POLYSORBATE 80	0,08 %
	TALC	5,03 %
	TRIETHYL CITRATE	3,74 %
15	Teneur Théorique	532,8 mg/g

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

F) Résultats de dissolution après l'enrobage interne, le montage de la seconde couche de Diltiazem, et l'enrobage externe

	YED 005 B	YED 005 B x1350	YED 005 B x1350
5	Enrobage interne	Montage de la seconde couche de Diltiazem	Enrobage externe
	1h 0,23 %	13,11 %	1,90 %
	2h 0,51 %	34,61 %	10,53 %
	3h 0,65 %	36,33 %	35,30 %
	4h 0,83 %	37,55 %	38,56 %
10	5h 0,93 %	38,78 %	41,59 %
	6h 0,97 %	40,03 %	44,92 %
	7h 1,25%	41,29%	48,11 %
	8h 1,53 %	42,63 %	51,59 %
	9h 2,31 %	44,12 %	55,45 %
15	10h 4,44 %	45,82 %	59,30 %
	11h 9,02 %	47,93 %	63,07 %
	12h 17,11 %	50,71 %	67,30 %
	13h 28,43 %	54,39 %	71,45 %
	14h 42,29 %	58,89 %	75,45 %
20	15h 55,17 %	63,93 %	78,63 %
	16h 64,91%	69,10 %	81,57 %
	17h 71,75%	74,04%	84,01 %
	18h 76,41 %	78,45 %	86,43 %
	19h 79,59 %	82,02 %	
25	20h 81,65%	84,85 %	
	21h 83,31 %	86,97 %	
	22h 84,69 %	88,66 %	
	23h 85,85 %	89,94 %	
	24h 86,81 %	90,98 %	
30	Pourcentages de diltiazem dissous à chaque heure de prélèvement		

## G) Formules du lot YED 005 B x 1350

- pourcentages donnés en poids pour un total de 100 (hors enrobage) :

		YED 005 B x 1350
5	Montage	
	Principe actif	80.99 %
	Support Neutre	13.98 %
	Agent liant	2.52 %
	Tensio-actif	1.26 %
10	Plastifiant	1.26 %

- pourcentage en poids sec pour un total de 100 % (composition finale) :

		YED 005 B x 1350
15	Support neutre	9.20 %
	Montage	
	Principe actif	53.28 %
	Agent liant	1.65 %
	Tensio-actif	0.83 %
20	Plastifiant	0.83 %
	Enrobage	
	Agent d'enrobage	24.50 %
	Adjuvant de biodisponibilité	0.08 %
	Plastifiant	4.60 %
25	Lubrifiant	5.03 %

**II - Lot YED 006x1392.2****A) Montage de la première couche de Diltiazem, réalisation du lot YED 006****a) Préparation de la solution de montage**

- Se reporter au paragraphe 5.1 A) a).

5

**b) Montage du DILTIAZEM sur les grains supports neutres**

- Se reporter au paragraphe 5.1 A) b),
- La masse obtenue est ensuite lubrifiée avec du TALC.

10 **c) Formule du lot YED 006 après montage de la première couche de Diltiazem**

- Se reporter au paragraphe 5.1 B) a).

**B) Enrobage interne du lot YED 006, réalisation du lot YED006B****a) Préparation de la suspension d'enrobage**15 

- Se reporter au paragraphe 5.2 B) a).

**b) Enrobage interne des microgranules de DILTIAZEM (Première étape)**

- Les microgranules à enrober (issus du lot YED 006) sont placés dans une turbine perforée,
- 20 • L'enrobage des microgranules est effectué à une température de 30°C par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus, en alternance avec des séquences de poudrage de TALC (quantité identique à celle mise en suspension),
- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture
- 25 de maille allant de 1,18 à 1,25 mm,
- Les microgranules sont ensuite séchés en turbine en rotation à une température de 30°C pendant 1H, puis 40°C pendant 2H,
- La température est ramenée à 30°C avant de procéder à un second tamisage sur une grille d'ouverture de maille allant de 1,18 à 1,25 mm,
- 30 • Les microgranules sont ensuite replacés en turbine en rotation à une température de 30°C et ce, pendant tout l'intervalle de temps entre la phase d'enrobage achevée et la suivante,
- Cette suite d'opération est reproduite jusqu'à obtention de la cinétique désirée,
- 35 • A l'issue de l'étape d'enrobage, les microgranules sont tamisés sur une grille d'ouverture de maille de 0,60 mm,

- Ils sont ensuite lubrifiés avec une quantité de TALC équivalente à 0,75 % de la masse enrobée obtenue.

c) Formule du lot YED 006B après enrobage interne

5

10

15

Composition du VS*	Quantité en %
DILTIAZEM	69,18 %
NEUTRES 30	19,83 %
PVP K 17	2,02 %
LAURYL SULFATE DE SODIUM	1,01 %
DIETHYL PHTHALATE	1,01 %
EUDRAGIT RS 30 D	4,66 %
DIBUTYL SEBAÇATE	0,19 %
POLYSORBATE 80	0,02 %
TALC	1,35 %
TRIETHYL CITRATE	0,75 %
Teneur Théorique	691,8 mg/g

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

20

C) Enrobage interne du lot YED 006B, réalisation du lot YED006Bx1392

a) Préparation de la suspension d'enrobage

- Se reporter au paragraphe 5.1 B) a).

25

b) Enrobage interne des microgranules de DILTIAZEM (Deuxième étape)

30

- Les microgranules à enrober (issus du lot YED 006B) sont placés dans une turbine perforée,
- L'enrobage des microgranules est effectué par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus,
- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille allant de 1,18 à 1,25 mm,
- Les microgranules sont ensuite séchés en turbine en rotation à une température de 30°C pendant 1H, puis 40°C pendant 2H,

- 5
- La température est ramenée à 30°C avant de procéder à un second tamisage sur une grille d'ouverture de maille allant de 1,18 à 1,25 mm,
  - Les microgranules sont ensuite replacés en turbine en rotation à une température de 30°C et ce, pendant tout l'intervalle de temps entre la phase d'enrobage achevée et la suivante,
  - Cette suite d'opération est reproduite jusqu'à obtention de la cinétique désirée,
  - A l'issue de l'étape d'enrobage, les microgranules sont tamisés sur une grille d'ouverture de maille de 0,60 mm.

10

c) Formule du lot YED 006Bx1392 après enrobage interne

15

Composition du VS*	Quantité %
DILTIAZEM	52,29 %
NEUTRES 30	14,99 %
PVP K 17	1,53 %
LAURYL SULFATE DE SODIUM	0,76 %
DIETHYL PHTALATE	0,76 %
EUDRAGIT RS 30 D	20,91 %
20 DIBUTYL SEBAÇATE	0,84 %
POLYSORBATE 80	0,08 %
TALC	4,49 %
TRIETHYL CITRATE	3,35 %
Teneur Théorique	522,9 mg/g

25

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

D) Prémontage du lot YED 006Bx1392, réalisation du lot YED006Bx1392.2

a) Préparation de la suspension de prémontage

- Proportions des excipients mis en oeuvre :

5	EUDRAGIT L 30 D	VS* = 30,0 % de la masse d'EUDRAGIT pesée
	TRIETHYL CITRATE	VS = 10,0 % du VS d'EUDRAGIT
	EAU PURIFIEE	S° = 20,0 % de la masse d'EUDRAGIT pesée

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

10 ° S = solvant dans lequel les excipients sont dissous ou dilués.

- La suspension est préparée dans un récipient inox dans lequel on introduit l'EAU PURIFIEE,
- Le TRIETHYL CITRATE est incorporé par petites quantités à l'EAU PURIFIEE
- 15 mise en agitation,
- L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité de la solution (environ 15 minutes),
- L'EUDRAGIT L 30 D est ensuite ajouté,
- L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité du mélange (environ
- 20 15 minutes), puis durant tout le prémontage.

b) Prémontage des microgranules de DILTIAZEM

- Les microgranules à enrober sont placés dans une turbine perforée,
- Le prémontage des microgranules est effectué à une température de 30°C
- 25 par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus,
- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille de 1,40 mm,
- Les microgranules sont ensuite séchés en turbine en rotation à une
- 30 température de 35°C pendant 10H.

## c) Formule du lot YED 006Bx1392.2 après prémontage

	Composition du VS*	Quantité en %
	DILTIAZEM	50,19 %
5	NEUTRES 30	14,36 %
	PVP K 17	1,34 %
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	0,67 %
	DIETHYL PHTALATE	0,67 %
	EUDRAGIT RS 30 D	18,83 %
10	EUDRAGIT L 30 D	4,72 %
	DIBUTYL SEBAÇATE	0,75 %
	POLYSORBATE 80	0,08 %
	TALC	4,91 %
	TRIETHYL CITRATE	3,19 %
15	Teneur Théorique	501,9 mg/g

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

## E) Montage de la seconde couche de DILTIAZEM sur le lot YED 006Bx1392.2

## 20 a) Préparation de la solution de montage

- Se reporter au paragraphe 5.2 A) a).

## b) Montage du DILTIAZEM

- Le montage du principe actif est effectué sur les microgranules issus de l'enrobage protecteur du lot YED006Bx1392.2, par pulvérisation discontinue de la suspension décrite ci-dessus en alternance avec des séquences de poudrage du DILTIAZEM, et des séquences de repos,
- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille de 1,50 mm,
- 30 • Les microgranules sont ensuite séchés dans la turbine en rotation à température ambiante et ce, pendant 8H.

c) Formule du lot YED 006Bx13912.2 après montage de la seconde couche de DILTIAZEM

	Composition du VS*	Quantité en %
5	DILTIAZEM	58,75 %
	NEUTRES 30	10,11 %
	PVP K 17	1,85 %
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	0,93 %
	DIETHYL PHTALATE	0,92 %
10	EUDRAGIT RS 30 D	14,11 %
	EUDRAGIT L 30 D	6,75 %
	DIBUTYL SEBAÇATE	0,56 %
	POLYSORBATE 80	0,06 %
	TALC	3,03 %
15	TRIETHYL CITRATE	2,93 %
	Teneur Théorique	587,5 mg/g

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

20 F) Enrobage externe du lot YED 006Bx1392.2

a) Préparation de la suspension d'enrobage

- Se reporter au paragraphe 5.2 B) a).

b) Enrobage externe des microgranules de DILTIAZEM

- 25
- Les microgranules à enrober sont placés dans une turbine perforée,
  - L'enrobage des microgranules est effectué par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus,
  - La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille allant de 1,18 à 1,25 mm,
- 30
- Les microgranules sont ensuite séchés en turbine en rotation à une température de 30°C pendant 1H, puis 40°C pendant 2H,
  - La température est ramenée à 30°C avant de procéder à un second tamisage sur une grille d'ouverture de maille allant de 1,18 à 1,25 mm,

- Les microgranules sont ensuite replacés en turbine en rotation à une température de 30°C et ce, pendant tout l'intervalle de temps entre la phase d'enrobage achevée et la suivante,
- Cette suite d'opération est reproduite jusqu'à obtention de la cinétique désirée,
- A l'issue de l'étape d'enrobage, les microgranules sont tamisés sur une grille d'ouverture de maille de 0,60 mm,
- Ils sont ensuite lubrifiés avec une quantité de TALC équivalente à 1,5 % de la masse enrobée obtenue.

c) Formule du lot YED 006Bx1392.2 après enrobage externe

	Composition du VS*	Quantité en %
	DILTIAZEM	49,71 %
15	NEUTRES 30	8,56 %
	PVP K 17	1,57 %
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	0,78 %
	DIETHYL PHTALATE	0,78 %
	EUDRAGIT RS 30 D	21,89 %
20	EUDRAGIT L 30 D	5,71 %
	DIBUTYL SEBACATE	0,88 %
	POLYSORBATE 80	0,09 %
	TALC	5,97 %
	TRIETHYL CITRATE	4,08 %
25	Teneur Théorique	497,1 mg/g

VS\* = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

G) Résultats de dissolution après l'enrobage interne et l'enrobage externe  
(dans deux milieux)

	Milieu H2O		Milieux H2O pH7	
	YED 006Bx1392		YED 006B x 1392.2	
	Enrobage interne		Enrobage externe	
5	1h	0,61 %	1,08 %	1,46 %
	2h	0,84 %	3,37 %	5,60 %
	3h	0,99 %	12,73 %	16,72 %
10	4h	1,14 %	25,42 %	21,59 %
	5h	1,29 %	31,93 %	22,82 %
	6h	1,44 %	34,07 %	23,43 %
	7h	1,67 %	35,09 %	23,85 %
	8h	1,90 %	35,78 %	24,31 %
15	9h	2,66 %	36,47 %	24,62 %
	10h	4,63 %	37,02 %	25,04 %
	11h	10,38 %	37,42 %	25,53 %
	12h	22,73 %	37,96 %	26,07 %
	13h	40,08 %	38,41 %	26,83 %
20	14h	57,50 %	38,93 %	27,71 %
	15h	71,26 %	39,39 %	28,93 %
	16h	80,11 %	39,79 %	30,34 %
	17h	85,78 %	40,17 %	32,39 %
	18h	89,03 %	40,62 %	35,14 %
25	19h	91,07 %	41,22 %	38,47 %
	20h	92,65 %	41,77 %	42,07 %
	21h	93,65 %	42,38 %	45,81 %
	22h		43,22 %	49,47 %
30	23h		43,84 %	52,74 %
	24h		44,74 %	55,79 %

Pourcentages de diltiazem dissous à chaque heure de prélèvement

## H) Formules du lot YED 006 x 1392.2

- pourcentages donnés en poids pour un total de 100 (hors enrobage) :

		YED 006 x 1392.2
5	Montage	
	Principe actif	80.96 %
	Support Neutre	13.93 %
	Agent liant	2.55 %
	Tensio-actif	1.28 %
10	Plastifiant	1.27 %

- pourcentage en poids sec pour un total de 100 % (composition finale) :

		YED 006 x 1392.2
15	Support neutre	8.56 %
	Montage	
	Principe actif	49.71 %
	Agent liant	1.57 %
	Tensio-actif	0.78 %
20	Plastifiant	0.78 %
	Enrobage	
	Agent d'enrobage	27.59 %
	Adjuvant de biodisponibilité	0.09 %
	Plastifiant	4.96 %
25	Lubrifiant	5.97 %

**EXEMPLE 6** - Préparation de microgranules mono-couche

A) Montage du Diltiazem, réalisation du lot YED 001

a) Préparation de la solution de montage

- Proportions des excipients mis en oeuvre :

5

PVP K 17	50% du VS* total	
LAURYL SULFATE DE SODIUM	25% du VS total	VS = 15 % du poids
DIETHYL PHTALATE	25% du VS total	de la solution
EAU PURIFIEE	50% du S° total	S = 85 % du poids
ALCOOL ETHYLIQUE 95 %	50% du S total	de la solution

10

\* VS = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

° S = solvants dans lesquels les excipients sont dissous ou dilués.

15

- La solution est préparée dans un récipient inox,
- L'ALCOOL ETHYLIQUE 95 % puis l'EAU PURIFIEE sont versés dans le récipient puis mis en agitation,
- Le PVP K 17 puis le LAURYL SULFATE sont incorporés successivement et par petites quantités,
- L'agitation est maintenue jusqu'à complète dissolution du PVP K 17 et du LAURYL SULFATE,
- Le DIETHYL PHTALATE est ensuite ajouté et, l'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité de la solution.

20

25

b) Montage du DILTIAZEM sur les grains supports neutres

- Des grains supports NEUTRES 30 sont placés dans une turbine à dragéification en rotation,
- Le montage du principe actif est effectué sur les NEUTRES 30, par pulvérisation discontinue de la solution décrite ci-dessus en alternance avec des séquences de poudrage du DILTIAZEM, et des séquences de repos,
- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille allant de 0,71 à 1,00 mm,
- Les microgranules sont ensuite séchés dans la turbine en rotation à température ambiante et pendant 3 à 8H.

30

35

## c) Formule du lot YED 001 après montage

	Composition du VS*	Quantité en %
5	DILTIAZEM	73,05 %
	NEUTRES 30	22,55 %
	PVP K 17	2,20 %
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	1,10 %
	DIETHYL PHTALATE	1,10 %
10	Teneur théorique	730,50 mg/g
	Teneur obtenue	735,75 mg/g

\* VS = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

- 15 B) Enrobage du lot YED 001, réalisation des lots YED 001A1 et YED 001B1  
Après séparation de la masse de microgranules obtenus au montage (proportions : 45%/55% m/m), les deux masses sont enrobées séparément avec des quantités d'excipients différentes.

## a) Préparation de la suspension d'enrobage

- 20 • Proportions des excipients mis en oeuvre :

25	EUDRAGIT RS 30 D	VS* = 30,0 % de la masse d'EUDRAGIT pesée
	DIBUTYL SEBACATE	VS = 4,0 % du VS d'EUDRAGIT
	POLYSORBATE 80	VS = 0,4 % du VS d'EUDRAGIT
	TRIETHYL CITRATE	VS = 16,0 % du VS d'EUDRAGIT
	TALC	VS = 10,0 % du VS d'EUDRAGIT
	EAU PURIFIEE	S° = 50,0 % de la masse d'EUDRAGIT pesée

\* VS = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

° S = solvant dans lequel les excipients sont dissous ou dilués.

- La suspension est préparée dans un récipient inox dans lequel on introduit l'EAU PURIFIEE,

- Le POLYSORBATE 80, le TRIETHYL CITRATE, et le DIBUTYL SEBACATE (USP) sont incorporés successivement et par petites quantités à l'EAU PURIFIÉE mise en agitation,
  - L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité de la suspension
  - 5      (environ 15 minutes),
  - L'EUDRAGIT RS 30 D et le talc sont ensuite ajoutés,
  - L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité du mélange (environ 15 minutes), puis durant tout l'enrobage.
- 10      b) Enrobage des microgranules de DILTIAZEM
- Les microgranules à enrober (issus du lot YED 001) sont placés dans une turbine à dragéification,
  - L'enrobage des microgranules est effectué à une température de 30°C par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus, en
  - 15      alternance avec des séquences de poudrage de TALC (VS=20% du VS d'EUDRAGIT),
  - La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille allant de 1,00 à 1,12 mm,
  - Les microgranules sont ensuite séchés en turbine en rotation à
  - 20      température ambiante et ce, pendant tout l'intervalle de temps entre la phase d'enrobage achevée et la suivante,
  - Cette suite d'opération est reproduite jusqu'à obtention de la cinétique désirée pour les lots A1 et B1.
- 25      c) Formule des lots YED 001A1, YED 001B1 après enrobage, mélange YED 001M3
- A l'issue des étapes d'enrobage, une fraction des granules issus du lot YED 001A1 et une fraction des granules issus du lot YED 001B1 sont mélangés et lubrifiés avec du TALC (VS de TALC = 0,50 % de la masse
  - 30      totale mélangée),
  - Le mélange est effectué de telle sorte que la quantité de principe actif amenée par le lot YED 001A1 soit égale à 40 % de la quantité totale de principe actif dans le mélange. Les 60 % restants sont amenés par le lot YED 001B1.
- 35

	Lot	YET 001A1 YED 001B1 YED 001M3		
		Quantité en %		
5	DILTIAZEM	61,5 %	45,1 %	50,4 %
	NEUTRES 30	19,0 %	13,9 %	15,5 %
	PVP K 17	1,9 %	1,4 %	1,5 %
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	0,9 %	0,7 %	0,8 %
	DIETHYL PHTALATE	0,9 %	0,7 %	0,8 %
10	EUDRAGIT RS 30 D	11,3 %	27,2 %	21,7 %
	DIBUTYL SEBACATE	0,4 %	1,1 %	0,9 %
	POLYSORBATE 80	0,1 %	0,1 %	0,1 %
	TALC	2,3 %	5,5 %	4,9 %
	TRIETHYL CITRATE	1,8 %	4,4 %	3,5 %
15	Teneur Théorique	615mg/g	451mg/g	504mg/g
	Teneur Trouvé	602mg/g	453mg/g	497mg/g

\* VS = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

C) Résultats de dissolution des lots YED 001A1, YED 001B1, YED 001M3, 8175  
(gélules du lot YED 001M3 dosées à 300 mg)

	YED 001 A1	YED 001B1	YED 001M3	8175 (YED 001M3)
5	1h 0,60 %	0,75 %	0,50 %	1,01 %
	2h 3,06 %	1,20 %	2,10 %	3,36 %
	3h 10,69 %	1,27 %	6,70 %	12,37 %
	4h 37,01 %	1,42 %	19,90 %	26,77 %
	5h 72,92 %	1,71 %	33,80 %	37,05 %
10	6h 85,68 %	1,93 %	38,00 %	40,37 %
	7h 89,04 %	2,15 %	39,20 %	41,49 %
	8h 90,77 %	2,29 %	39,90 %	42,19 %
	9h 91,97 %	2,43 %	40,50 %	42,69 %
	10h 92,79 %	2,57 %	40,90 %	43,10 %
15	11h 93,61 %	2,72 %	41,20 %	43,62 %
	12h 94,14 %	3,00 %	41,50 %	44,18 %
	13h 94,53 %	3,21 %	41,70 %	44,72 %
	14h 94,90 %	3,43 %	42,00 %	45,30 %
	15h 95,12 %	3,78 %	42,50 %	46,06 %
20	16h 95,35 %	4,43 %	43,60 %	46,81 %
	17h 95,50 %	6,24 %	45,60 %	47,91 %
	18h 95,65 %	12,46 %	50,70 %	50,80 %
	19h 95,73 %	31,04 %	58,00 %	57,72 %
	20h 95,95 %	55,72 %	65,90 %	69,03 %
25	21h 96,03 %	75,14 %	73,20 %	81,44 %
	22h 96,10 %	85,19 %	80,70 %	90,49 %
	23h		87,50 %	95,46 %
	24h		92,30 %	98,12 %
30	Pourcentages de diltiazem dissous à chaque heure de prélèvement			

## D) Formules du lot YED 001 M3

- pourcentages donnés en poids pour un total de 100 (hors enrobage) :

	YED 001 M3
5	Montage
	Principe actif 73.05 %
	Support Neutre 22.55 %
	Agent liant 2.20 %
	Tensio-actif 1.10 %
10	Plastifiant 1.10 %

- pourcentage en poids sec pour un total de 100 % (composition finale) :

	YED 001 M3
15	Support neutre 15.55 %
	Montage
	Principe actif 50.37 %
	Agent liant 1.52 %
	Tensio-actif 0.76 %
20	Plastifiant 0.76 %
	Enrobage
	Agent d'enrobage 21.72 %
	Adjuvant de biodisponibilité 0.09 %
	Plastifiant 4.37 %
25	Lubrifiant 4.86 %

**EXEMPLE 7** - Préparation de microgranules mono-couche

A) Montage du Diltiazem, réalisation des lots YED 004 et YED 005

a) Préparation de la solution de montage

- Proportions des excipients mis en oeuvre :

5	PVP K 17	50 % du VS* total	
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	25 % du VS total	VS = 20 % du poids de la solution
	DIETHYL PHTALATE	25 % du VS total	
10	EAU PURIFIEE	50 % du S° total	S = 20 % du poids de la solution
	ALCOOL ETHYLIQUE 95 %	50 % du S total	

\* VS = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

15 ° S = solvant dans lequel les excipients sont dissous ou dilués.

- La solution est préparée dans un récipient inox,
- L'ALCOOL ETHYLIQUE 95 % puis l'EAU PURIFIEE sont versés dans le récipient puis mis en agitation,
- 20 • Le PVP K 17 puis le LAURYL SULFATE sont incorporés successivement et par petites quantités,
- L'agitation est maintenue jusqu'à complète dissolution du PVP K 17 et du LAURYL SULFATE,
- Le DIETHYL PHTALATE est ensuite ajouté et, l'agitation est maintenue
- 25 jusqu'à homogénéité de la solution.

b) Montage du DILTIAZEM sur les grains supports neutres

- Des grains supports NEUTRES 30 sont placés dans une turbine à dragéification en rotation,
- 30 • Le montage du principe actif est effectué sur les NEUTRES 30, par pulvérisation discontinue de la suspension décrite ci-dessus en alternance avec des séquences de poudrage du DILTIAZEM, et des séquences de repos,
- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille
- 35 d'ouverture de maille allant de 0,85 à 1,18 mm,

- Les microgranules sont ensuite séchés dans la turbine en rotation
  - \* YED 004 : à 35°C et pendant 12 à 14H,
  - \* YED 005 : . A température ambiante et pendant 2H30 entre deux phases consécutives.
    - A 35°C et pendant 4 à 6H pour la dernière phase de montage de chaque journée.
    - A l'issue du séchage, la turbine est laissée en rotation 4H sans apport de chaleur.

10 c) Formule des lots YED 004 et YED 005 après montage

	LOT	YED 004	YED 005
	Composition du VS*	Quantité en %	Quantité en %
15	DILTIAZEM	73,94	74,65
	NEUTRES 30	21,20	21,37
	PVP K 17	2,43	1,99
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	1,21	1,00
	DIETHYL PHTALATE	1,21	1,00
	TENEUR THORIQUE	739,4 mg/g	746,5 mg/g
20	TENEUR OBTENUE	727,8 mg/g	711,0 mg/g

\* VS = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

25 B) Enrobage des lots YED 004 et YED 005, réalisation des lots YED 004A et YED 005B

Après séparation des masses de microgranules obtenues au montage (proportions : 40 %/60 % m/m), deux des masses YED 004A (40 % de YED 004) et YED 005B (60 % de YED 005) sont enrobées séparément avec des

30 quantités d'excipients différentes.

## a) Préparation de la suspension d'enrobage

- Proportions des excipients mis en oeuvre :

5	EUDRAGIT RS 30 D	VS* = 30,0 % de la masse d'EUDRAGIT pesée
	DIBUTYL SEBACATE	VS = 4,0 % du VS d'EUDRAGIT
	POLYSORBATE 80	VS = 0.4 % du VS d'EUDRAGIT
	TALC	VS = 10,0 % du VS d'EUDRAGIT
	TRIETHYL CITRATE	VS = 16,0 % du VS d'EUDRAGIT
	EAU PURIFIEE	S° = 50,0 % de la masse d'EUDRAGIT pesée

10 \* VS = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

° S = solvant dans lequel les excipients sont dissous ou dilués.

- La suspension est préparée dans un récipient inox dans lequel on introduit l'EAU PURIFIEE,
- Le POLYSORBATE 80, le TRIETHYL CITRATE, et le DIBUTYL SEBACATE (USP) sont incorporés successivement et par petites quantités à l'EAU PURIFIEE mise en agitation,
- L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité de la suspension (environ 15 minutes),
- L'EUDRAGIT RS 30 D est ensuite ajouté,
- Le TALC est incorporé par petites quantités à la suspension,
- L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité du mélange (environ 15 minutes), puis durant tout l'enrobage,

25

## b) Enrobage des microgranules de DILTIAZEM

- Les microgranules à enrober (issus des lots YED 004 et YED 005) sont placés dans une turbine perforée,
- L'enrobage des microgranules est effectué à une température de 30°C par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus,
- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille allant de 1,18 à 1,25 mm,
- Les microgranules sont ensuite séchés en turbine en rotation à une température de 30°C pendant 1H puis 40°C pendant 2H,
- la température est ramenée à 30°C avant de procéder à un second tamisage sur une grille d'ouverture de maille allant de 1,18 à 1,25 mm,

35

- Les microgranules sont ensuite replacés en turbine en rotation à une température de 30°C et ce, pendant tout l'intervalle de temps entre la phase d'enrobage achevée et la suivante,
- Cette suite d'opération est reproduite jusqu'à obtention de la cinétique désirée,
- A l'issue de l'étape d'enrobage, les microgranules sont tamisés sur une grille d'ouverture de maille de 0,60 mm,
- Ils sont ensuite lubrifiés avec une quantité de TALC équivalente à 0,75 % de la masse enrobée obtenue.

10

c) Formule des lots YED 004A et YED 005B après enrobage, mélange YED 005M

- Une fraction des granules issus du lot YED 004A et une fraction des granules issus du lot YED 005B sont mélangés,
- Le mélange est effectué de telle sorte que la quantité de principe actif amenée par le lot YED 004A soit égale à 40 % de la quantité totale de principe actif dans le mélange. Les 60 % restants sont amenés par le lot YED 005B.

20

25

30

LOT	YED 004A	YED 005B	YED 005M
Composition du VS*	Quantité en %	Quantité en %	Quantité en %
DILTIAZEM	65,37	53,20	57,43
NEUTRES 30	18,75	15,23	16,45
PVP K 17	2,15	1,42	1,68
LAURYL SULFATE DE SODIUM	1,07	0,71	0,84
DIETHYL PHTALATE	1,07	0,71	0,84
EUDRAGIT RS 30 D	7,74	19,96	15,67
DIBUTYL SEBACATE	0,31	0,80	0,63
POLYSORBATE 80	0,04	0,08	0,07
TALC	2,27	4,70	3,91
TRIETHYL CITRATE	1,24	3,19	2,51
TENEUR THEORIQUE	654 mg/g	532 mg/g	574 mg/g
TENEUR TROUVEE	656 mg/g	537 mg/g	540 mg/g

\* VS = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

35

C) Résultats de dissolution des lots YED 004A, YED 005B, YED 005M, 8394  
(Gélules du lot YED 005M dosées à 300 mg)

		YED 004A	YED 005B	YED 005M	8394
5	1h	3,99	0,26	2,15	2,31
	2h	11,32	0,56	6,25	6,85
	3h	32,46	0,72	16,70	19,15
	4h	65,74	0,92	30,03	33,44
	5h	85,57	1,02	35,81	39,44
10	6h	92,79	1,07	37,60	41,49
	7h	95,83	1,38	38,52	42,54
	8h	97,58	1,69	39,18	43,24
	9h	99,07	2,55	39,84	43,98
	10h	100,21	4,90	40,61	44,83
15	11h	100,98	9,96	42,40	46,23
	12h	101,80	18,90	45,62	48,74
	13h	102,26	31,41	51,18	52,71
	14h	102,77	46,73	58,46	58,53
	15h	103,08	60,96	67,33	65,63
20	16h	103,23	71,72	75,60	73,50
	17h	103,70	79,27	82,28	80,27
	18h	103,69	84,42	87,18	85,46
	19h	103,90	87,94	90,44	89,21
	20h	103,90	90,21	92,66	97,88
25	21h	103,90	92,05	94,39	93,75
	22h	103,95	93,58	95,67	95,15
	23h	103,89	94,85	96,73	96,30
	24h	103,94	95,92	97,70	97,29
30	Pourcentages de Diltiazem dissous à chaque heure de prélèvement				

## D) Formules du lot YED 005 M

- pourcentages donnés en poids pour un total de 100 (hors enrobage) :

	YED 005 M
5	Montage
	Principe actif 74.37 %
	Support Neutre 21.30 %
	Agent liant 2.17 %
	Tensio-actif 1.08 %
10	Plastifiant 1.08 %

- pourcentage en poids sec pour un total de 100 % (composition finale) :

	YED 005 M
15	Support neutre 16.45 %
	Montage
	Principe actif 57.43 %
	Agent liant 1.68 %
	Tensio-actif 0.84 %
20	Plastifiant 0.84 %
	Enrobage
	Agent d'enrobage 15.67 %
	Adjuvant de biodisponibilité 0.07 %
	Plastifiant 3.13 %
25	Lubrifiant 3.91 %

**EXEMPLE 8** - Préparation de microgranules double couche

A) Montage de la première couche de Diltiazem, réalisation du lot YED 005

- Se reporter au paragraphe A) de l'exemple 8.

5 B) Enrobage interne du lot YED 005, réalisation du lot YED 005x1406

a) Préparation de la suspension d'enrobage

- Se reporter au paragraphe B) a) de l'exemple 8.

b) Enrobage interne des microgranules de DILTIAZEM

- 10 • Les microgranules à enrober sont placés dans une turbine à dragéification,
- L'enrobage des microgranules est effectué par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus,
- 15 • La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille de 1,50mm,
- Les microgranules sont ensuite séchés en turbine en rotation à une température de 40°C pendant 2H.

c) Formule du lot YED 005x1406 après enrobage interne

20

Composition des VS*	Quantité en %
DILTIAZEM	58,12
NEUTRES 30	16,63
PVP K 17	1,55
25 LAURYL SULFATE DE SODIUM	0,78
DIETHYL PHTALATE	0,78
EUDRAGIT RS 30 D	15,61
DIBUTYL SEBACATE	0,62
POLYSORBATE 80	0,06
30 TALC	3,35
TRIETHYL CITRATE	2,50
TENEUR THEORIQUE	581,2 mg/g

\* VS = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

35

## C) Prémontage du lot YED 005x1406

## a) Préparation de la suspension de prémontage

- Se reporter au paragraphe II D) a) de l'exemple 5.2.

## 5 b) Prémontage des microgranules de DILTIAZEM

- Les microgranules à prémonter sont placés dans une turbine à dragéification,
- Le prémontage des microgranules est effectué à une température de 30°C par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus,
- 10 • La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille de 1,50 mm,
- Les microgranules sont ensuite séchés en turbine en rotation à une température de 35°C pendant 2H.

## 15 c) Formule du lot YED 005x1406 après prémontage

	Composition du VS*	Quantité en %
	DILTIAZEM	52,36
	NEUTRES 30	14,98
20	PVP K 17	1,40
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	0,70
	DIETHYL PHTALATE	0,70
	EUDRAGIT RS 30 D	14,06
	EUDRAGIT L 30 D	9,01
25	DIBUTYL SEBACATE	0,56
	POLYSORBATE 80	0,06
	TALC	3,02
	TRIETHYL CITRATE	3,16
	TENEUR THEORIQUE	523,6 mg/g

30 \* VS = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

## D) Montage de la seconde couche de DILTIAZEM sur le lot YED 005x1406

## a) Préparation de la solution de montage

- 35 • Se reporter au paragraphe A) a) de l'exemple 8.

## b) Montage du DILTIAZEM

- Le montage du principe actif est effectué sur les microgranules issus de l'enrobage protecteur du lot YED 005x1406, par pulvérisation discontinue de la suspension décrite ci-dessus en alternance avec des séquences de poudrage du DILTIAZEM, et des séquences de repos,
- La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille de 1,60 à 1,80 mm,
- Les microgranules sont ensuite séchés dans la turbine en rotation à température ambiante et ce, pendant 12H.

## c) Formule du lot YED 005x1406 après montage de la seconde couche de DILTIAZEM

Composition du VS*	Quantité en %
DILTIAZEM	62.58
NEUTRES 30	11.08
PVP K 17	2.13
LAURYL SULFATE DE SODIUM	1.06
DIETHYL PHTALATE	1.06
EUDRAGIT RS 30 D	10.40
EUDRAGIT L 30 D	6.66
DIBUTYL SEBACATE	0.41
POLYSORBATE 80	0.04
TALC	2.23
TRIETHYL CITRATE	2.33
TENEUR THEORIQUE	625.8 mg/g

\* VS = vernis sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

## E) Enrobage externe du lot YED 005x1406

## a) Préparation de la suspension d'enrobage

- Se reporter au paragraphe B) a) de l'exemple 8.

## b) Enrobage externe des microgranules de DILTIAZEM

- Les microgranules à enrober sont placés dans une turbine à dragéification,

- L'enrobage des microgranules est effectué par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus,
  - La masse de microgranules obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille de 1,50 mm,
- 5 • Les microgranules sont ensuite séchés en turbine en rotation à une température de 40°C pendant 1H, puis 7H à température ambiante.

c) Formule du lot YED 005x1406 après enrobage externe

10	Composition du VS*	Quantité en %
	DILTIAZEM	55,46
	NEUTRES 30	9,82
	PVP K 17	1,88
	LAURYL SULFATE DE SODIUM	0,94
15	DIETHYL PHTALATE	0,94
	EUDRAGIT RS 30 D	16,30
	EUDRAGIT L 30 D	5,91
	DIBUTYL SEBACATE	0,65
	POLYSORBATE 80	0,07
20	TALC	4,82
	TRIETHYL CITRATE	3,20
	TENEUR THEORIQUE	554,6 mg/g

\* VS = verni sec ou extrait sec (ce qui reste après évaporation des solvants).

25

F) Résultats de dissolution après l'enrobage interne et l'enrobage externe (dans 2 milieux)

## F) Résultats de dissolution après l'enrobage interne et l'enrobage externe (dans 2 milieux)

	YED 005 x 1406	YED 005 X 1406	YED 005 X 1406	YED 005 X 1406	YED 005 X 1406	YED 005 X 1406
	Enrobage interne (en %)	Prémontage (en %)	Enrobage externe (en %)	Prémontage (en %)	Montage de la seconde couche de Diltiazem (en %)	Enrobage externe (en %)
	H2O			pH 7		
1h	0,08	0,35	7,35	0,40	39,51	16,72
2h	0,35	0,46	32,78	0,66	39,67	31,36
3h	0,53	0,51	36,32	0,81	39,76	32,44
4h	0,70	0,55	37,09	1,01	39,85	32,61
5h	1,20	0,61	37,39	1,21	39,93	32,84
6h	2,53	0,66	37,76	1,61	40,15	33,13
7h	5,96	0,70	38,06	2,42	40,45	33,36
8h	15,30	0,81	38,17	6,81	40,77	33,93
9h	38,46	1,06	38,41	21,45	41,83	34,84
10h	67,09	1,91	38,72	39,58	44,51	36,50
11h	84,19	5,19	39,04	51,16	50,59	39,63
12h	91,67	13,24	39,63	57,65	62,44	44,44
13h	95,19	22,93	40,53	62,19	75,44	50,52

14h	97,22	30,22	41,72	65,61	83,95	56,66
15h	98,59	35,49	43,21	68,12	87,96	62,41
16h	99,99	35,96	44,99	70,28	89,97	67,04
17h	100,84	42,77	46,91	71,89	90,94	70,91
18h	101,59	45,36	49,49	73,18	91,69	74,04
9h	102,34	47,84	52,20	74,75	92,29	76,36
20h	102,89	50,05	55,51	75,80	92,95	78,34
21h	103,34	51,88	58,72	76,84	93,40	79,91
22h	103,81	53,78	62,01	77,69	93,78	81,11
23h	104,29	55,59	65,15	78,70	94,14	82,28
24h	104,69	57,19	68,06	79,50	94,37	83,04
Pourcentage de diltiazem dissous à chaque heure de prélèvement						

## G) Formules du lot YED 005 x 1406

- pourcentages donnés en poids pour un total de 100 (hors enrobage) :

		YED 005 x 1406
5	Montage	
	Principe actif	80.32 %
	Support Neutre	14.22 %
	Agent liant	2.73 %
	Tensio-actif	1.36 %
10	Plastifiant	1.36 %

- pourcentage en poids sec pour un total de 100 % (composition finale) :

		YED 005 x 1406
15	Support neutre	9.82 %
	Montage	
	Principe actif	55.46 %
	Agent liant	1.88 %
	Tensio-actif	0.94 %
20	Plastifiant	0.94 %
	Enrobage	
	Agent d'enrobage	22.21 %
	Adjuvant de biodisponibilité	0.07 %
	Plastifiant	3.85 %
25	Lubrifiant	4.82 %

## REVENDICATIONS

1/ Microgranules à libération prolongée (LP) contenant du diltiazem, caractérisés en ce qu'ils comprennent :

- 5 - un support granulaire neutre enrobé par une couche active comprenant :
- . du diltiazem ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier en tant que principe actif,
  - . un agent tensio-actif, et
  - . un agent liant,
- 10 - et une couche assurant la libération prolongée du principe actif (couche LP).

2/ Microgranules selon la revendication 1, caractérisés en ce que la couche LP assure une libération prolongée lente du principe actif.

3/ Microgranules selon la revendication 1, caractérisés en ce que  
15 la couche LP assure une libération prolongée rapide du principe actif.

4/ Microgranules selon la revendication 2, caractérisés en ce que la couche LP assurant la libération prolongée lente du principe actif est enrobée à son tour par une autre couche active comprenant :

20 . du diltiazem ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier en tant que principe actif,

- . un agent tensio-actif, et
- . un agent liant,

elle-même enrobée d'une couche externe assurant une libération prolongée rapide du principe actif contenu dans cette couche active.

25 5/ Microgranules selon la revendication 4, caractérisés en ce qu'ils comprennent en outre une couche intercalaire entre la couche LP assurant la libération lente du principe actif et la couche active enrobant cette couche LP.

6/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 5,  
30 caractérisés en ce que l'agent tensio-actif est un tensio-actif anionique, non-ionique, cationique ou amphotère.

7/ Microgranules selon la revendication 6, caractérisés en ce que l'agent tensio-actif est un tensio-actif anionique, en particulier choisi parmi les alkylsulfates de métal alcalin en C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>, de préférence le laurylsulfate de sodium, les alkylsulfonates de métal alcalin en C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>, ou encore les alkyl-  
35 benzènesulfonates de métal alcalin en C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>.

8/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que l'agent liant est constitué par tout agent liant pharmaceutiquement acceptable, utile pour l'enrobage des supports granulaires neutres, en particulier des polymères pharmaceutiquement acceptables tels que les polyvinylpyrrolidones.

9/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que chaque couche active comprend également un agent plastifiant, de préférence un ester de l'acide phtalique.

10/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisés en ce que le rapport pondéral principe actif / agent tensio-actif est compris entre 99/1 et 95/5, de préférence d'environ 98/2.

11/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisés en ce que le rapport pondéral principe actif / agent liant est compris entre 99/1 et 90/10, de préférence voisin de 97/3.

12/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce qu'ils comprennent pour le support et la couche active les éléments suivants, les pourcentages étant donnés en poids pour un total de 100 :

- support granulaire neutre	20 - 25 %
- principe actif	70 - 75 %
- agent tensio-actif	0,5 - 5 %
- agent liant	0,5 - 10 %
- agent plastifiant	0 - 5 %.

13/ Microgranules selon la revendication 4, caractérisés en ce qu'ils comprennent pour le support et les couches actives les éléments suivants, les pourcentages étant donnés en poids pour un total de 100 :

- support granulaire neutre	10 - 20 %
- principe actif	75 - 85 %
- agent tensio-actif	0,5 - 5 %
- agent liant	0,5 - 10 %
- agent plastifiant	0,5 - 5 %.

14/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisés en ce que chaque couche LP est constituée par un agent d'enrobage assurant la libération prolongée, éventuellement associé à un ou plusieurs additifs usuels, en particulier un adjuvant de biodisponibilité et/ou un agent plastifiant et/ou un agent lubrifiant.

15/ Microgranules selon la revendication 14, caractérisés en ce que l'agent d'enrobage assurant la libération prolongée est un polymère filmogène insoluble dans l'eau, tel que les polyméthacrylates.

5 16/ Microgranules selon l'une des revendications 14 ou 15, caractérisés en ce que l'adjuvant de biodisponibilité est de préférence un ester d'acide gras et de polyoxyéthylène, en particulier ceux décrits sous le nom de polysorbate.

17/ Microgranules selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisés en ce que l'agent lubrifiant est du talc.

10 18/ Microgranules selon l'une des revendications 14 à 17, caractérisés en ce que l'agent plastifiant est un agent plastifiant usuel pharmaceutiquement acceptable employé pour la préparation de microgranules, en particulier les esters des acides citrique, phtalique et cébacique, tels que le citrate de triéthyle, le sébacate de dibutyle ou le phtalate de diéthyle, et leurs mélanges.

15 19/ Microgranules selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce qu'ils ont la composition finale suivante, les pourcentages étant exprimés en poids sec pour un total de 100 % :

	- support granulaire neutre	10 - 20 %
20	• couche active :	
	- principe actif	45 - 65 %
	- agent liant	0,5 - 2 %
	- agent tensio-actif	0,5 - 1 %
	- agent plastifiant	0,5 - 1 %
25	• couche LP :	
	- agent d'enrobage	10 - 30 %
	- adjuvant de biodisponibilité	0,05 - 0,15 %
	- agent plastifiant	2 - 10 %
	- agent lubrifiant	2 - 10 %

30 20/ Microgranules selon la revendication 4, caractérisés en ce qu'ils ont la composition finale suivante, les pourcentages étant exprimés en poids sec pour un total de 100 % :

	- support granulaire neutre	5 - 15 %
	• couches actives :	
35	- principe actif	45 - 60 %
	- agent liant	0,5 - 2,5 %
	- agent tensio-actif	0,75 - 1,25 %
	- agent plastifiant	0,75 - 1,25 %

## • couches LP :

- |   |                                |               |
|---|--------------------------------|---------------|
|   | - agent d'enrobage             | 15 - 35 %     |
|   | - adjuvant de biodisponibilité | 0,02 - 0,15 % |
| 5 | - agent plastifiant            | 2 - 10 %      |
|   | - agent lubrifiant             | 2 - 10 %      |

21/ Gélules comprenant des microgranules selon l'une des revendications 1 à 20.

10

15

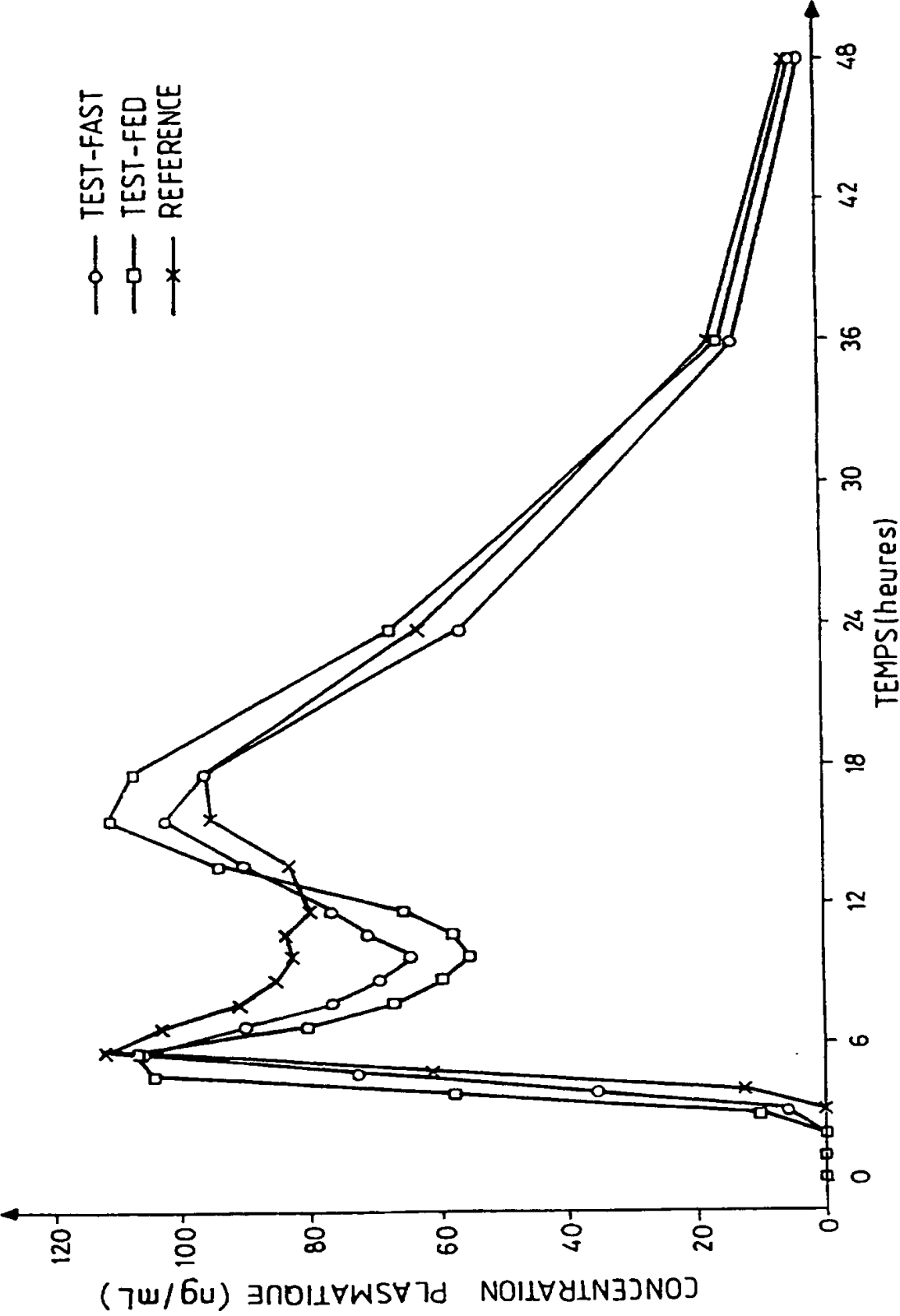
20

25

30

35

1/1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 96/02040A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/55 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 322 277 A (SYNTHELABO) 28 June 1989 see examples see claims ---	1-21
A	EP 0 318 398 A (ETHYPHARM) 31 May 1989 see claims see examples ---	1-21
A	EP 0 263 083 A (R. VALDUCCI, IT) 6 April 1988 see claims 6,7 see example 5 ---	1-21
A	EP 0 149 920 A (ELAN CORPORATION, IE) 31 July 1985 cited in the application see the whole document --- -/--	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 April 1997

Date of mailing of the international search report

24.04.97

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 96/02040

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 93 09767 A (PROGRAPHARM,FR) 27 May 1993 cited in the application see the whole document -----</p>	1-21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/FR 96/02040

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 322277 A	28-06-89	FR 2624732 A	23-06-89
		AU 2707788 A	22-06-89
		CA 1332567 A	18-10-94
		DE 3868037 A	05-03-92
		ES 2051881 T	01-07-94
		FI 97445 B	13-09-96
		IE 60313 B	29-06-94
		JP 2000202 A	05-01-90
		JP 8002782 B	17-01-96
		KR 9609650 B	23-07-96
		NO 179357 B	17-06-96
		PT 89276 B	31-12-93
		US 5112621 A	12-05-92
EP 318398 A	31-05-89	FR 2623714 A	02-06-89
		AU 2590988 A	01-06-89
		CA 1331740 A	30-08-94
		DE 3853341 D	20-04-95
		DE 3853341 T	09-11-95
		DK 171155 B	08-07-96
		ES 2072267 T	16-07-95
		JP 1168617 A	04-07-89
		US 4960596 A	02-10-90
EP 263083 A	06-04-88	AU 602931 B	01-11-90
		AU 8025987 A	21-04-88
		CA 1313132 A	26-01-93
		DE 3786316 A	29-07-93
		DE 3786316 T	28-10-93
		ES 2056837 T	16-10-94
		WO 8802253 A	07-04-88
		JP 2518882 B	31-07-96
		JP 1500998 T	06-04-89
		KR 9408415 B	14-09-94
		RU 2025122 C	30-12-94
		US 5149542 A	22-09-92
EP 149920 A	31-07-85	BE 901359 A	16-04-85
		CH 662507 A	15-10-87
		DE 3485023 A	10-10-91

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/FR 96/02040

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 149920 A		JP 6043312 B	08-06-94
		JP 60156617 A	16-08-85
		US 4891230 A	02-01-90
		US 4917899 A	17-04-90
		US 4894240 A	16-01-90
		US 5002776 A	26-03-91
		US 5616345 A	01-04-97
		US 4721619 A	26-01-88
		US 5364620 A	15-11-94
-----			
WO 9309767 A	27-05-93	US 5229135 A	20-07-93
		CA 2124012 A	27-05-93
		DE 69203242 D	03-08-95
		DE 69203242 T	14-03-96
		EP 0613370 A	07-09-94
		ES 2074387 T	01-09-95
		JP 7505126 T	08-06-95
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Indice Internationale No  
PCT/FR 96/02040

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K31/55 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 322 277 A (SYNTHELABO) 28 Juin 1989 voir exemples voir revendications ---	1-21
A	EP 0 318 398 A (ETHYPHARM) 31 Mai 1989 voir revendications voir exemples ---	1-21
A	EP 0 263 083 A (R. VALDUCCI,IT) 6 Avril 1988 voir revendications 6,7 voir exemple 5 ---	1-21
A	EP 0 149 920 A (ELAN CORPORATION,IE) 31 Juillet 1985 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-21
-/-		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 Avril 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24.04.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No

PCT/FR 96/02040

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>WO 93 09767 A (PROGRAPHARM,FR) 27 Mai 1993  cité dans la demande  voir le document en entier  -----</p>	1-21

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Requête Internationale No

PCT/FR 96/02040

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 322277 A	28-06-89	FR 2624732 A	23-06-89
		AU 2707788 A	22-06-89
		CA 1332567 A	18-10-94
		DE 3868037 A	05-03-92
		ES 2051881 T	01-07-94
		FI 97445 B	13-09-96
		IE 60313 B	29-06-94
		JP 2000202 A	05-01-90
		JP 8002782 B	17-01-96
		KR 9609650 B	23-07-96
		NO 179357 B	17-06-96
		PT 89276 B	31-12-93
		US 5112621 A	12-05-92
EP 318398 A	31-05-89	FR 2623714 A	02-06-89
		AU 2590988 A	01-06-89
		CA 1331740 A	30-08-94
		DE 3853341 D	20-04-95
		DE 3853341 T	09-11-95
		DK 171155 B	08-07-96
		ES 2072267 T	16-07-95
		JP 1168617 A	04-07-89
		US 4960596 A	02-10-90
EP 263083 A	06-04-88	AU 602931 B	01-11-90
		AU 8025987 A	21-04-88
		CA 1313132 A	26-01-93
		DE 3786316 A	29-07-93
		DE 3786316 T	28-10-93
		ES 2056837 T	16-10-94
		WO 8802253 A	07-04-88
		JP 2518882 B	31-07-96
		JP 1500998 T	06-04-89
		KR 9408415 B	14-09-94
		RU 2025122 C	30-12-94
		US 5149542 A	22-09-92
EP 149920 A	31-07-85	BE 901359 A	16-04-85
		CH 662507 A	15-10-87
		DE 3485023 A	10-10-91

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

ande Internationale No

PCT/FR 96/02040

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 149920 A		JP 6043312 B	08-06-94
		JP 60156617 A	16-08-85
		US 4891230 A	02-01-90
		US 4917899 A	17-04-90
		US 4894240 A	16-01-90
		US 5002776 A	26-03-91
		US 5616345 A	01-04-97
		US 4721619 A	26-01-88
		US 5364620 A	15-11-94
-----			
WO 9309767 A	27-05-93	US 5229135 A	20-07-93
		CA 2124012 A	27-05-93
		DE 69203242 D	03-08-95
		DE 69203242 T	14-03-96
		EP 0613370 A	07-09-94
		ES 2074387 T	01-09-95
		JP 7505126 T	08-06-95
-----			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**